UBER DEN SEDIERENDEN EFFEKT VON ANTIHISTAMINIKA. EINE ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG.

CHRISTA ECKL

1968

AUS DER ABTEILUNG FÜR KLINISCHE NEUROPHYSIOLOGIE DER NERVENKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. M. Kaess

ÜBER DEN SEDIERENDEN EFFEKT VON ANTIHISTAMINIKA. EINE ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
C h r i s t a E c k l
aus Weilheim i.OB

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.Doz. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Kaess
Dekan:	Prof. Dr. F. Marguth

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.68

UNIV. LEIDEN BIBL.

M E I N E N L I E B E N E L T E R N

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

EINLEITUNG

1. Die Aufgabenstellung
2. Die Pharmaka

METHODE

1. Die Versuchspersonen
2. Die Versuchsbedingungen
3. Zahl der durchgeführten Untersuchungen
4. Die Medikation
5. Die Versuchsgeräte
6. Beurteilung des subjektiven Befindens
7. Beurteilung des Schlafs nach dem EEG

MATERIAL

ERGEBNISSE

1. Verlauf des Schlafs
2. Vergleich der relativen Schlafmengen
3. Vergleich der mittleren Dauer der einzelnen Schlafstadien
4. Pulsfrequenz
5. Augenbewegungen
6. Massenbewegungen
7. Subjektives Befinden

DISKUSSION

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATURANGABEN

LEBENSLAUF

E I N L E I T U N G

Für die Behandlung allergisch bedingter Krankheiten steht eine Reihe hochwirksamer Antihistaminika zur Verfügung. Die häufigsten Nebenwirkungen, der fast 200 im Handel befindlichen Antihistaminika, sind Müdigkeit und Schläfrigkeit. Diese Tatsache ist auf Grund klinischer Beobachtungen und experimenteller Untersuchungen gesichert, und dementsprechend gibt es in der Literatur zahlreiche Beispiele von modernen Antihistaminika, die viel Schlaf machen. Es seien hier nur einige Beispiele genannt.

WAGNER (1) stellte eine Reihe von Antihistaminika zusammen, bei deren Verabreichung der Arzt den Patienten anweisen sollte, für die Dauer der Therapie kein Fahrzeug zu steuern, da eine Beeinträchtigung der Verkehrssicherheit infolge der sedativen Komponente dieser Präparate nicht auszuschließen ist.

Viele Personen, und zwar gerade die mit Berufsallergien, müssen unter einem ständigen Antihistaminschutz stehen. Deshalb ist die Suche nach Antihistaminika, die weitgehend frei von den genannten unerwünschten Begleiterscheinungen sind, von großer Bedeutung. Auf Grund der bisherigen klinischen Erfahrungen und Untersuchungen, wird besonders das Mebhydrolinderivat OMERIL uneingeschränkt als Tagesantihistaminikum empfohlen, weil es weitgehend frei von sedativen Eigenschaften ist (SCHUBERT und FISCHER 2).

WAGNER (1) hat OMERIL in einer besonderen Testserie darauf untersucht, inwieweit es die Verkehrssicherheit bzw. speziell die Fahrtüchtigkeit eines Menschen beeinflußt. Nach seinen Ausführungen hat sich die sedative Wirkung von OMERIL als so geringfügig herausgestellt, daß eine Beeinträchtigung der Verkehrssicherheit der Probanden nicht feststellbar war.

JONES (3) glaubt bei OMERIL das Fehlen einer sedativen Wirkung bestätigen zu können und empfiehlt es besonders zur Behandlung von Kraftfahrern.

KORDON, GUERSHANIK (4) und FRIEHOFF (5) beschreiben als besonderen Vorteil des OMERIL, daß bei ihm nur äußerst selten und geringfügig Nebenerscheinungen auftreten.

SCHUBERT (2) schreibt: "Als neues hochwirksames Antihistaminikum hat sich uns das OMERIL bewährt, das ohne Zusatz von Coffein den Vorteil hat, auch bei hoher Dosierung nicht sedativ zu wirken. Ein wichtiger Punkt für die tägliche Praxis, wenn es gilt, die tägliche Leistungsfähigkeit und Spannkraft des Patienten uneingeschränkt zu erhalten".

1. AUFGABENSTELLUNG

In den bisherigen, in der Literatur bekannten und oben aufgeführten Untersuchungen, konnte dem OMERIL keine oder nur eine sehr geringe sedative Wirkung nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stützen sich zum Teil auf bestimmte Tests (bei WAGNER 1: Bourdon-Test, Baum-Test, Reaktionsgerät und Wartegg-Erzähltest), hauptsächlich aber auf subjektive Angaben von Patienten, die mit OMERIL behandelt wurden.
In dieser Arbeit soll mit elektroencephalographischen Aufzeichnungen als Grundlage geprüft werden, ob das OMERIL frei ist von Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schläfrigkeit. Außerdem wird die sedative Wirkung des OMERIL mit der anderer Antihistaminika verglichen.

2. PHARMAKA

Zum Vergleich der Wirkung wurden benutzt:

a) Mebhydrolin (OMERIL) =
3-N-Methyl-9-benzyl-tetrahydro-γ-carbolin.

b) Promethazin (ATOSIL) =
10-(2-Dimethylamino-isopropyl)-phenothiazin.

c) Chlorpheniraminmaleat (PIRITON) =
1-(2-Pyridil)-1-(p-chlorphenyl)-3-dimethylaminopropanmaleat.

M E T H O D E

1. Die Versuche wurden an 2 gesunden Studentinnen und 8 gesunden Studenten, im Alter von 24-27 Jahren durchgeführt. Die einzelnen Versuchsreihen wurden an denselben Versuchspersonen vorgenommen.

2. Die Versuche wurden zwischen 14^{00} und 16^{00} durchgeführt. Um 14^{00} wurden die Präparate eingenommen, nach 50 Minuten erfolgte die 60 Minuten dauernde Ableitung des Elektroencephalogramms. Die Versuchspersonen lagen mit Straßenkleidung auf einer Couch in einer kleinen halbdunklen Kabine, direkt neben dem Versuchsleiter und dem EEG-Gerät. Zwischen den Versuchen mit OMERIL und PLACEBO lag ein Intervall von mindestens 14 Tagen. Die Versuche mit PIRITON und ATOSIL wurden ein halbes Jahr später durchgeführt, wobei die Zeitspanne zwischen den Versuchen mindestens 14 Tage betrug.

3. Es wurde der Schlafverlauf durch visuelles Beurteilen der elektroencephalographischen Kurven von den zehn gesunden Versuchspersonen ermittelt. Insgesamt wurden 40 Untersuchungen durchgeführt. Durch Zusammenfassung der Schlaftiefenkurven der 10 Versuchspersonen nach Einnahme der entsprechenden Medikamente wurden die Schlaftiefenmittelwertkurven errechnet und graphisch dargestellt.

4. Die verwendeten Pharmaka waren Handelspräparate mit eingetragenen Warenzeichen:
OMERIL, ATOSIL (beide von "Bayer" Leverkusen) und PIRITON (von Allen u. Hanburys LTD London).
Die Präparate wurden per os verabreicht. Die Dosierung richtete sich nach der auf dem Verpackungsprospekt angegebenen Normaldosis für Erwachsene. Von OMERIL wurden 100 mg, von ATOSIL 50 mg und von PIRITON 4 mg gegeben. Das Placebo wurde in Dragees von derselben Form und Farbe wie OMERIL angefertigt. Die Versuchspersonen erhielten davon 2 Dragees.

5. Zur Ableitung des Elektroencephalogramms wurde ein EEG-Gerät der Firma Schwarzer verwendet. Es wurden von jeder Hemisphäre 4 bipolare Ableitungen nämlich frontal-präzentral, präzentral-parietal, parietal-occipital und occipital-temporal von Klebeelektroden vorgenommen. Die Papiergeschwindigkeit betrug 15 mm/sec. Die horizontalen Augenbewegungen wurden registriert mit zwei Klebeelektroden, die an den äußeren Lidwinkeln der Versuchspersonen befestigt waren. Massenbewegungen und kurzdauernde Muskelzuckungen (Myokloni) wurden mit Hilfe eines Philips-Mikrovibrationsmessers aufgezeichnet, der mit einer unteren Extremität in Berührung stand.

6. Der subjektive Befund der Versuchspersonen wurde sowohl nach dem Verabreichen der Medikamente bis zu Beginn der Ableitungen als auch nach Beendigung der Ableitungen erfragt. Bei jedem Test wurde den Versuchspersonen ein Standardprogramm an Fragen mit folgenden Befunden vorgelegt: Benommenheit, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesien, Herzsensationen, Kopfschmerzen. Außerdem wurde das Verhalten der Probanden vor und nach der Ableitung nach Erscheinungen wie Gangstörungen und Ataxie beobachtet. Auf diese Weise konnte die Quantität der Nebenwirkungen erfaßt werden.

7. Die Beurteilung des Schlafs erfolgte nach den Elektroencephalogrammen. Die klassischen Schlafstadien (A-E) sind gekennzeichnet durch zunehmende Verlangsamung der Hirnpotentiale, bei zunehmender Schlaftiefe (KUHLO 6). Die Schlafstadien wurden nach LOOMIS (7) (Stadienbezeichnung A-E) und KUGLER (8) (Unterteilung der Stadien in 0, 1, 2) bestimmt.

   A_0 ist das Wachstadium. Mit A_1 und A_2 werden die Stadien der Ermüdung bezeichnet. Sie sind gekennzeichnet durch α-Diffusion mit gleichzeitiger Amplitudenzunahme und folgender Amplitudenabnahme mit Verringerung der α-Wellen. Die Charakteristika des Einschlafens sind eine vorübergehende Ab-

flachung der Kurve mit dem Ersatz des α-Rhythmus durch niedrige ϑ-Wellen (B_0) und die Zunahme kleiner β- und ϑ-Wellen (B_1). Einschlafstadien im EEG können nach KUHLO(6) Anlaß von Fehldeutungen sein, weil sich das EEG des Einschlafstadiums nur wenig vom EEG der Traumstadien, den paradoxen Schlafphasen unterscheidet (KUHLO und LEHMANN 9). Darum sind neben dem Verschwinden von α-Wellen und dem Auftreten von Zwischenwellen eine α-Aktivierung bei Weckreizen und langsame Pendeldeviationen der Augen noch wichtige Kriterien des Einschlafens im EEG. Kennzeichen des leichten Schlafs sind hohe ϑ- und β-Wellen mit 30 % der Zeit (C_0), hohe ϑ-Wellen mit 50 % der Zeit (C_1) und fast konstante, langsame ϑ-Wellen (C_2). Das Verhalten bei mittlerem Schlaf (Stadium D) ist gekennzeichnet durch Amplitudenzunahme und Frequenzminderung der ϑ-Wellen (spindles and random). Tiefer Schlaf (E) trat in den gegebenen Fällen nie auf.

SCHLAFSTADIEN

STADIENBEZEICHNUNG						EEG - MUSTER	
GIBBS	DEMENT. K. Fix.Aut.	LOOMIS	VERHALTEN		ROTH	FUHRENDES KENNZ.	REAKTION
			Wachheit	A_0		Normvariante	Lidschlußeffekt
very slight sleep	I	A	Ermüdung	A_1 A_2	1	α diffus α spärlich	Lidschlußeffekt
		B	Nullstadium Einschlafen	B_0 B_1 B_2	2a 2b 2c	flache ϑ α klein α hoch	fehlt Vertex - Wellen
light s.	II	C	Leichter Schlaf	C_0 C_1 C_2	3	hohe ϑ, 30 % t hohe ϑ, 50 % t hohe ϑ, 80 % t	K - Komplex
moderately deep s.	III	D	Mittlerer Schlaf	D_0 D_1 D_2	4	δ, 30 % t δ, 50 % t δ, 80 % t	breite K-Kompl. δ - Aktivität
very deep s.	IV	E	Tiefer Schlaf	E	5	δ kontinuierlich	fehlt
early morning s.	V		Periode d. Augenbewegungen	PAB		A_1 - B_2 Augenbewegungen	fehlt (B_0) oder Vertex Wellen

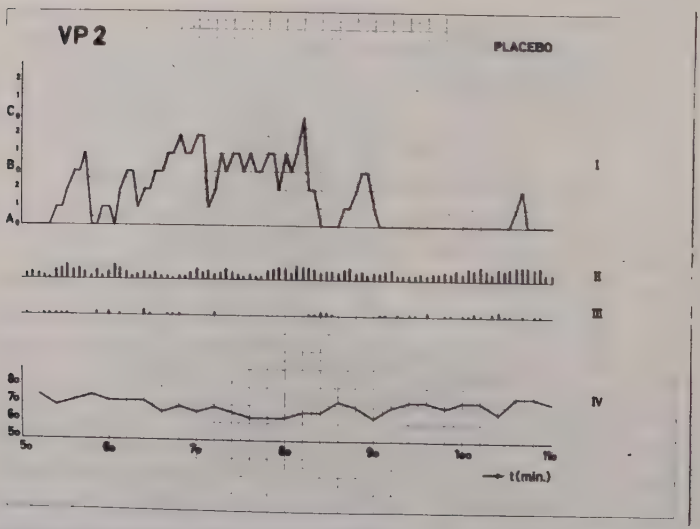
*) REM = rapid eye movements

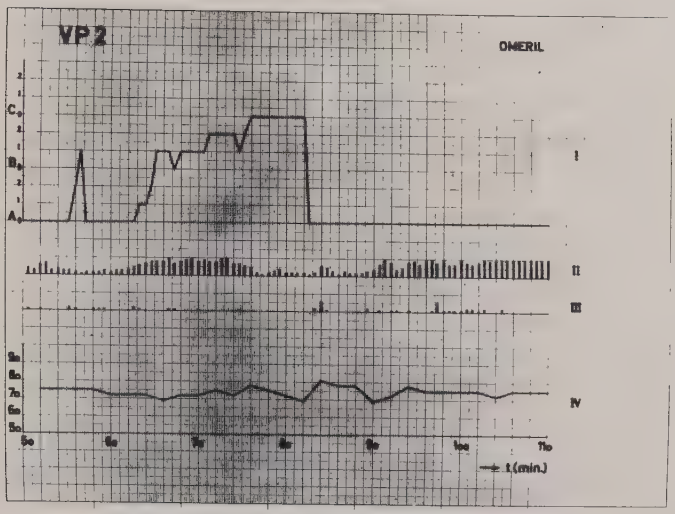
Abb. 1: Vergleichende Übersicht über die Schlafstadien (entnommen aus "Elektroencephalographie in Klinik und Praxis", von J. KUGLER)

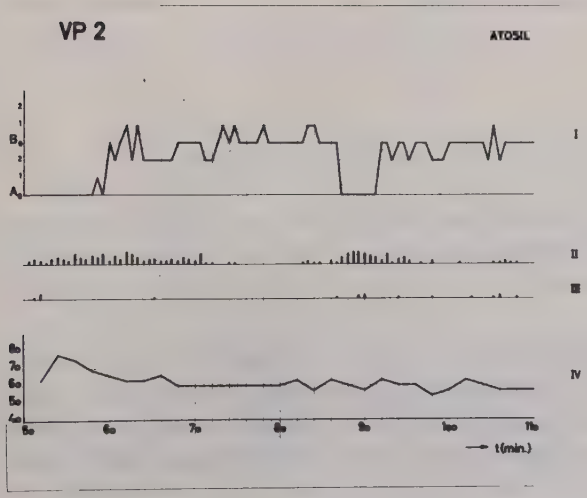
M A T E R I A L

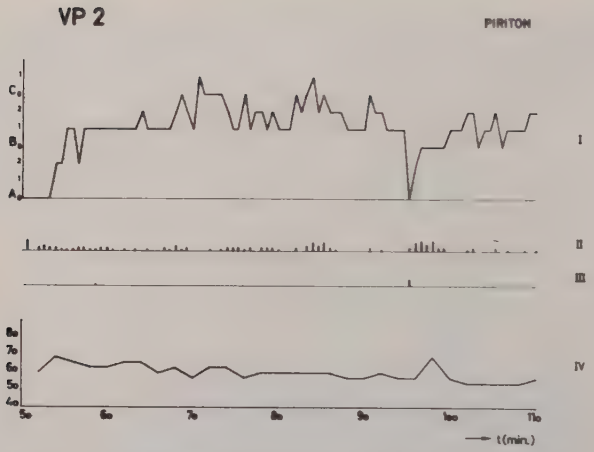
Zur Auswertung standen 40 elektroencephalographische Kurven, mit Zusatzregistrierung der Massenbewegungen und Augenbewegungen zur Verfügung. Von jeder Versuchsperson lag je eine 60 Minuten dauernde Ableitung nach Gabe von PLACEBO, OMERIL, ATOSIL und PIRITON vor. Die Ergebnisse wurden graphisch dargestellt.

Abb. 2 - 5: Beispiele von einer Versuchsperson (Schlaftiefenkurven (I) in 40 sec. Intervallen, Pulskurven (IV) in 120 sec. Intervallen, Okulogramme (II) und Mechanogramme (III) der Versuchsperson 2, nach Einnahme von PLACEBO, OMERIL, ATOSIL, PIRITON).




VP 2
OMERIL
I
II
III
IV
t (min.)


VP 2
ATOSIL
I
II
III
IV
t (min.)



E R G E B N I S S E

1. VERLAUF DES SCHLAFS. VERGLEICHENDE BEURTEILUNG DER WIRKUNG DER EINZELNEN PHARMAKA NACH DEN MITTELWERTKURVEN.

Nach PLACEBO stieg die Schlaftiefenkurve von der 50. - 82. Minute bis zum Wert A_2 an, um dann bis zum Ende der Ableitung allmählich wieder zum Ausgangswert A_o zurückzukehren; d.h. nach starker Müdigkeit während langer Zeit der Ablei-

tung wurde gegen Ende der Ableitung wieder völliger Wachzustand erreicht (Abb. 6). Das hängt damit zusammen, daß bei einer 60 Minuten dauernden EEG-Ableitung, mit zunehmender Länge der Ableitung, von den Versuchspersonen propriozeptive Reize wargenommen werden, die durch die ständige Anspannung des Kopfes in der Nackenmuskulatur zustande kommen und einen Weckreiz darstellen.

Nach OMERIL erfolgte unter denselben äußeren Umständen eine Zunahme der Müdigkeit bis zur 30. Minute nach Ableitungsbeginn, wobei B_0-Stadien erreicht wurden. Diese Schlafneigung wurde jedoch ebenfalls durch propriozeptive Afferenzen gemindert und deshalb wurde bis zum Ende der Ableitung das Ausgangsverhalten, nämlich völliger Wachzustand wieder erreicht (Abb. 6).

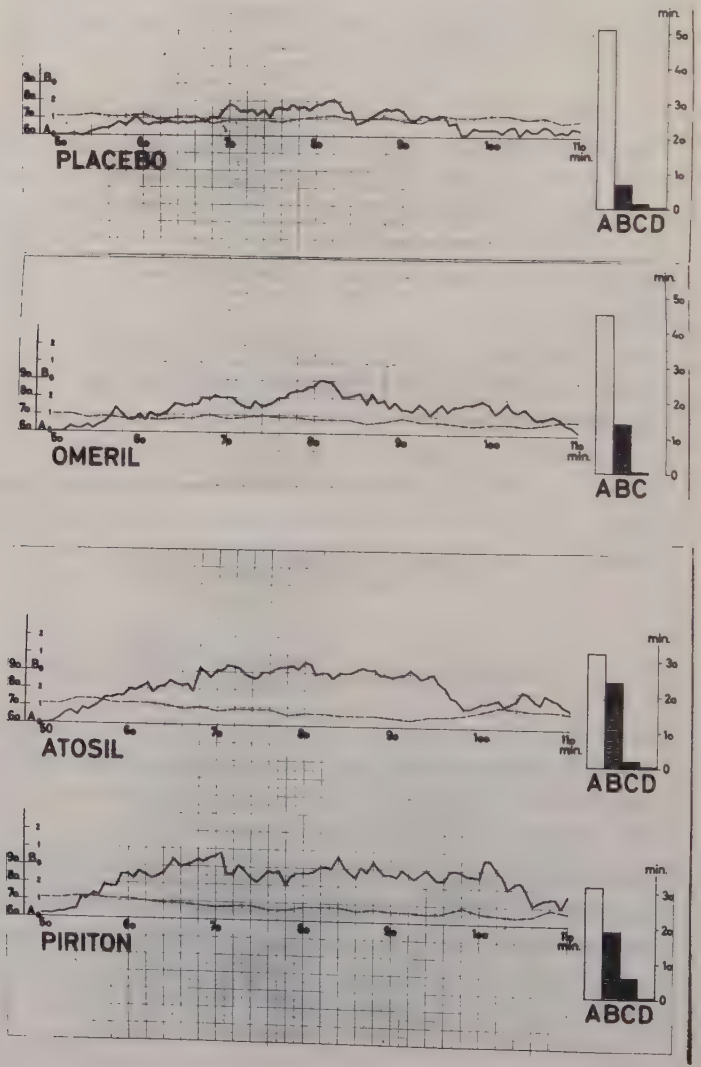
Nach ATOSIL und PIRITON dagegen war der Einfluß dieser Weckreize gemindert und die Schlafneigung ziemlich ausgeprägt. Die Mittelwertkurven verliefen während des größten Teils der Ableitung im Bereich zwischen B_0 und B_1 und zwar bei ATOSIL ziemlich kontinuierlich, bei PIRITON mit stärkeren Schwankungen. In beiden Fällen wurde gegen Ende der Ableitung der Wachzustand nicht mehr erreicht (Abb. 7).

2. VERGLEICH DER RELATIVEN SCHLAFMENGEN

Auf Abbildung 6 und 7 ist in den Säulendarstellungen neben den Kurven der mengenmäßige Anteil der einzelnen Schlafstadien während der Ableitung dargestellt.

Nach PLACEBO besteht die geringste Neigung zu Schläfrigkeit, nach OMERIL ist sie etwas ausgeprägter. Nach ATOSIL und PIRITON ist die Schlafneigung sehr stark und zwar bestehen bei ihnen fast gleiche Schlafstadien.

Abb. 6, 7: Schlaftiefenmittelwertkurven (durchgezogen) und Pulsfrequenzmittelwertkurven (gestrichelt) der 10 Versuchspersonen, von der 50.-90. Minute nach Einnahme von OMERIL, PLACEBO, ATOSIL und PIRITON. Am rechten Rand der Abbildungen ist die durchschnittliche Dauer der einzelnen Schlafstadien in Säulen dargestellt.



Durch Addition der Minutenamplituden (gemessen in mm) in den Mittelwertkurven wurden Indexwerte errechnet, die annähernd proportional sind dem Flächenintegral der Kurven, und Unterschiede in der relativen Schlafmenge anzeigen.

Für PLACEBO ergibt sich eine relative Schlafmenge mit dem Indexwert 516. Die Indexzahl nach OMERIL beträgt 865 und ist im Vergleich zu PLACEBO um 67 % höher. Die Indexzahl nach ATOSIL (1313) ist um 154 % höher und die nach PIRITON (1413) um 174 % höher als nach PLACEBO.

Das Verhältnis der Indexzahlen von PLACEBO:OMERIL:ATOSIL:PIRITON beträgt 1 : 1,67 : 2,54 : 2,74.

3. VERGLEICH DER MITTLEREN DAUER DER EINZELNEN SCHLAFSTADIEN

Um einen Überblick über die relative Menge (E) der einzelnen Schlafphasen nach Einnahme der entsprechenden Medikamente zu bekommen, wurde ihre mittlere Dauer berechnet.

Das Ergebnis wurde in Säulendarstellungen zusammengefaßt. Sie sind am rechten Rand der Abbildungen 6 und 7.

In Prozenten ausgedrückt erhält man folgendes Ergebnis:

	A	B	C	D
PLACEBO	85%	12%	2%	1%
OMERIL	75%	23%	2%	0
ATOSIL	53%	41%	4%	2%
PIRITON	53%	32%	12%	2%

Der Anteil der Wachstadien ist also nach PLACEBO mit 85 % am größten, nach OMERIL beträgt er 75 %. Nach ATOSIL und PIRITON beträgt der Anteil der Wachstadien nur je 53 %.

4. PULSFREQUENZ

Normalerweise sinkt die Pulsfrequenz von einem bestimmten Ausgangswert im Wachzustand mit zunehmender Schlaftiefe ab. Dies läßt sich auch bei den gegebenen Versuchen beobachten. In den Fällen, in denen Schlafstadien auftreten, ist deutlich ein Absinken der Pulsfrequenz mit zunehmender Schlaftiefe zu erkennen. Wenn die Versuchspersonen den Wachzustand wieder erreichen, steigt auch die Pulsfrequenz wieder an.

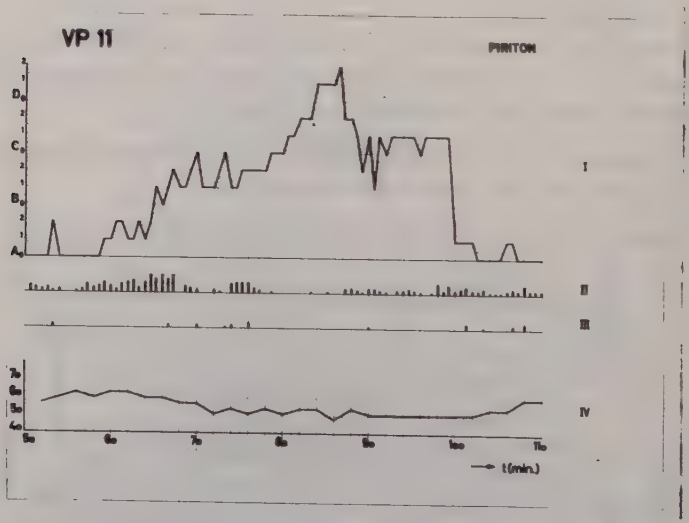


Abb. 8: Beispiel für das Abfallen der Pulsfrequenz im Schlaf (hier nach Einnahme von PIRITON). I = Schlaftiefenkurve, II = Augenbewegungen, III = Massenbewegungen, IV = Pulskurve

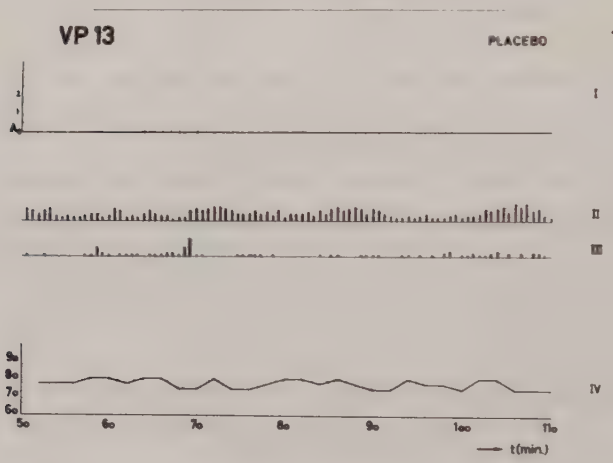
Nach PLACEBO sinkt die Pulskurve von einer Ausgangsfrequenz von 70/min auf ein Minimum von 68/min in der 66. - 76. Minute und kehrt dann wieder zur Ausgangsfrequenz zurück (Abb. 6).
Nach OMERIL kommt es von einer Ausgangsfrequenz von 69/min im ersten Drittel der Ableitung (50. - 70. Minute) zu einer kontinuierlichen Verminderung auf 68/min im zweiten Drittel der Ableitung und schließlich zu einem Absinken der Pulsfrequenz auf 66/min im letzten Drittel der Ableitung (Abb. 6).
Nach PIRITON und ATOSIL kommt es, entsprechend der ausgeprägteren Schlafneigung, zu einem stärkeren und vor allem länger dauernden Pulsabfall, als bei der PLACEBO-Versuchsserie. Die Pulskurven sinken nach einer Ausgangsfrequenz von 72/min auf ein Minimum von 67 - 68/min während der größten Schlaftiefe (Abb. 7).

5. AUGENBEWEGUNGEN

Die Aufzeichnung der Augenbewegungen sollte zur Erkennung weiterer Wirkungsunterschiede dienen. Durch die Registrierung der Augenbewegungen wird eine exakte Erfassung der optischen und vestibulären Reaktionen, die durch Hirnstammechanismen gesteuert werden, möglich (JUNG 10). Daraus ergibt sich ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen den Augenbewegungen und den Veränderungen der Schlaftiefen. Nach DEMENT und KLEITMANN (11) treten typische "rapid-eye-movements" (REM-Periode) während des Träumens auf. Im Gegensatz zu den schnellen Augenbewegungen der Traumstadien sind für das Einschlafstadium langsame, sinusähnliche, horizontale Augenbewegungen typisch (DEMENT und KLEITMANN 11).

In den gegebenen Fällen wurde zwischen langsamen und raschen Augenbewegungen nicht unterschieden. Die bei Wachheit bestehenden Augenbewegungen zeigen im allgemeinen beim Übergang in Schlafstadien eine Abnahme. In einzelnen Fällen sind zyklische Schwankungen auch im Wachzustand erkennbar.

Abb. 9: Beispiel für typische Schwankungen der Augenbewegungen (II) Schlaftiefe = I, Massenbewegungen = III, Pulsfrequenz = IV



6. MASSENBEWEGUNGEN

Die Massenbewegungen zeigen Schwankungen übereinstimmend mit den wechselnden Schlafstadien. Sie waren am häufigsten im Wachzustand, nahmen beim Übergang in leichte bis mittlere Schlafstadien ab und traten bei Rückkehr in den Wachzustand wieder auf. Eine gesetzmäßige Beziehung, mit progredienter Zunahme bei zunehmender Ableitungsdauer, war nicht erkennbar. Nach ATOSIL und PIRITON traten in einzelnen Fällen mehr Massenbewegungen auf als nach PLACEBO und OMERIL. Ein Vergleich der Summe aller Massenbewegungen nach PLACEBO, OMERIL, ATOSIL und PIRITON ergab aber keinen Hinweis auf irgendwelche Wirkungsunterschiede.

7. SUBJEKTIVES BEFINDEN

Aus den Angaben der subjektiven Wahrnehmungen über das Auftreten von Benommenheit, Müdigkeit oder Schläfrigkeit vor oder nach der Ableitung, ergab sich kein Unterschied zwischen OMERIL und PLACEBO. In beiden Fällen waren Angaben darüber äußerst gering. Eine beträchtliche Zunahme von Müdigkeit und Schläfrigkeit ergab sich jedoch nach ATOSIL. Alle Versuchspersonen klagten über starke Schläfrigkeit nach der Ableitung. Nach PIRITON kamen subjektiv Müdigkeit und Schläfrigkeit in geringerem Ausmaß vor als nach ATOSIL. ATOSIL verursachte noch weitere Nebenwirkungen, nämlich Übelkeit bei drei und Schwindel bei einer Versuchsperson kurz nach der Ableitung.

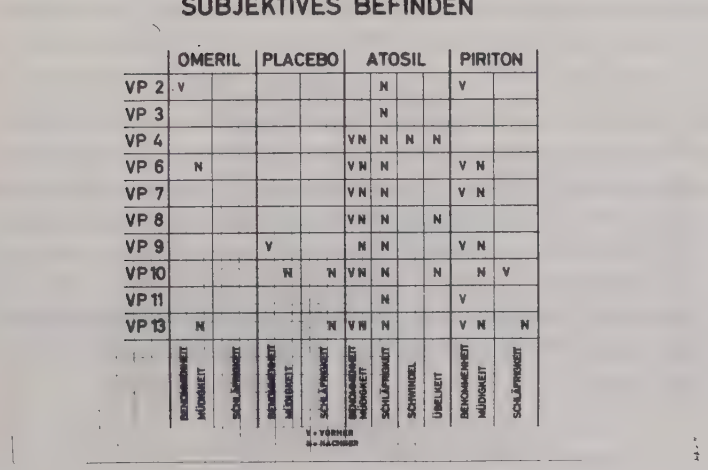


Abb. 10: Folgende Tabelle gibt Aufschluß über das subjektive Befinden der einzelnen Versuchspersonen vor und nach der Ableitung der Elektroencephalogramme.

Rein subjektive Wahrnehmungen wie Müdigkeit und Schläfrigkeit traten also am wenigsten häufig nach der Einnahme von OMERIL auf. Das Mengenverhältnis der Angaben über Schläfrigkeit, Müdigkeit und Benommenheit von
PLACEBO : OMERIL : ATOSIL : PIRITON = 4 : 3 : 23 : 13.

D I S K U S S I O N

Die einzelnen Versuchsserien erfolgten an denselben Versuchspersonen. Dadurch war ein genauer Wirkungsvergleich der einzelnen Pharmaka möglich. Der Verdacht einer Gewöhnung an die Untersuchungsmethoden mit erhöhter Bereitschaft zum Schlafen konnte widerlegt werden.

Die Experimente wurden nachmittags in einer nicht schalldichten Kabine durchgeführt. Es wirkten unterschiedliche akustische Reize als Weckreize auf die Versuchspersonen ein. Dadurch sind die Ergebnisse jedoch nicht wesentlich beeinträchtigt worden.

Der Vergleich der Indexwerte aus den Mittelwertskurven der Schlaftiefe wie aus den subjektiven Angaben zeigt das Fehlen signifikanter Unterschiede zwischen OMERIL und PLACEBO sowie zwischen ATOSIL und PIRITON. Dagegen unterschieden sich die Werte von ATOSIL und PIRITON von denen nach OMERIL und PLACEBO. Es kann gefolgert werden, daß ATOSIL in einer Dosis von 50 mg und PIRITON in einer Dosis von 4 mg eine meßbare sedierende Nebenwirkung haben, die jedoch dem OMERIL in einer Dosis von 100 mg fehlt.

Z U S A M M E N F A S S U N G

1. An zehn Versuchspersonen wurde der sedative Effekt des Antihistaminikums OMERIL (100 mg) geprüft und mit dem der beiden Präparate ATOSIL (50 mg) und PIRITON (4 mg) verglichen. Außerdem wurde eine Kontrollversuchsserie mit PLACEBO durchgeführt. Die Pharmaka wurden als Dragees, entsprechend der für Erwachsene empfohlenen Normaldosierung verabreicht.

2. Von der 50. - 90. Minute nach Einnahme der Medikamente wurden Elektroencephalogramm, Okulo- und Mechanogramm an den Versuchspersonen abgeleitet. Die Versuchspersonen wurden nach ihren subjektiven Empfindungen vor und nach der Ableitung befragt.

3. Nach PLACEBO konnten wir eine geringe spontane Schlafneigung feststellen. Sie diente als Bezugsbasis. Etwas größer war die spontane Schlafneigung nach OMERIL. Die Kontrollen an denselben Versuchspersonen zeigten nach ATOSIL und PIRITON eine viel größere Schlafmenge als nach PLACEBO und OMERIL.

4. Der Anteil der Wachstadien (A-Stadien) war nach PLACEBO mit 85 % am größten, nach OMERIL betrug er 75 %, nach ATOSIL und PIRITON 53 % der Ableitungszeit. Dementsprechend war der Anteil von Schläfrigkeitsstadien (B-Stadien) und Schlafstadien (C-und D-Stadien) nach PLACEBO und OMERIL gering, nach ATOSIL und PIRITON jedoch stärker ausgeprägt.

5. An Nebenwirkungen zeigten sich nach der Einnahme von ATOSIL Schwindel und Übelkeit bei drei Versuchspersonen.

Zum Schluß möchte ich Herrn Privat-Dozent Dr. J. Kugler für die Überlassung des Themas, vor allem aber für die Unterstützung und für die freundliche Beratung bei der Bearbeitung des Themas, sehr herzlich und ergeben danken.

L I T E R A T U R A N G A B E N

1. WAGNER, H.J.: Arzneimittel und Verkehr.
Ärztliche Praxis Nr. XIV/19, 1134-1135 (1962)

2. SCHUBERT, R. u.a.:
Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antihistaminikum.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 79,809 (1954)

3. JONES, N.: Antihistamine treatment of hay fever with special reference to the effect upon reaction time.
Practitioner 185, 334-339 (1960)

4. KORDON, M. und GUERSHANIK, L.:
Das 3-Methyl-9-benzyltetrahydro-β-carbolin in der dermatologischen Therapie.
Sem. med. 115, 455-456 (1959)

5. FRIEHOFF, F.J.:Omeril in der Dermatologie.
Münchner Medizinische Wochenschrift 97,1031(1955)

6. KUHLO, W.: Das Hirnstrombild im Schlaf.
Münchner Medizinische Wochenschrift 38, 1842-1849 (1965)

7. LOOMIS, A.L.: zitiert in "Elektroencephalographie in Klinik und Praxis" von J. KUGLER.
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2.Auflage (1966)

8. KUGLER, J.: Elektroencephalographie in Klinik und Praxis.
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2.Auflage (1966)

9. KUHLO, W. und LEHMANN, D.:
Das Einschlafen und seine neurophysiologischen Korrelate.
Arch. für Psychiat. und Zeitschrift f.d.ges. Neurologie 205, 687-716 (1964)

10. JUNG, R.: Nystagmographie. Zur Physiologie und Pathologie des optisch-vestibulären Systems beim Menschen.
in: Handbuch der Inneren Medizin V/1 1325-1379, Springer-Verlag, Berlin,Göttingen,Heidelberg(1953

11. DEMENT, W. und KLEITMANN, N.:
The relation of eye movements during sleep to dream activity, an objective method for the study of dreaming.
J. exp. Psychol. 53, 339-446 (1957)

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 19. November 1941, als Tochter des Regierungsbaudirektors Hans Eckl und seiner Ehefrau Berta, geb. Bartl, in Weilheim geboren.

Die Volksschule besuchte ich in den Jahren von 1947 bis 1952 in Weilheim. Von 1952 bis 1961 besuchte ich das Gymnasium in Weilheim, wo ich im Juli 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Das Studium der Medizin begann ich an der Universität München im Wintersemester 1961/62. Im Oktober 1962 machte ich das Vorphysikum und im April 1964 das Physikum an der Universität München. Im Wintersemester 1964/65 studierte ich an der Universität Wien. Zum Sommersemester 1965 setzte ich das Studium wieder an der Universität München fort und schloß es im August 1967 mit der ärztlichen Prüfung ab.

Von Dezember 1967 bis April 1968 arbeitete ich als Medizinalassistentin auf der Abteilung für Chirurgie am Städt. Krankenhaus Weilheim. Seit Mai 1968 arbeite ich auf der Abteilung für Innere Medizin am Kreiskrankenhaus Starnberg.